MIELOMA MÚLTIPLE

Diagnóstico, Estudio y Tratamiento

Autores Dr. Raúl de Castro Arenas
Dr. José Carnot Uria

Servicio Hematología

Otros Servicios Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiología, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Neurología, Ortopedia

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) está caracterizado por la proliferación neoplásica de un clon de células plasmáticas que en la mayoría de los casos produce una proteína monoclonal. Esta proliferación en la médula ósea frecuentemente invade el hueso adyacente, produce destrucción del esqueleto, y provoca dolores óseos y fracturas. Además, otros rasgos importantes son la anemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal.

La incidencia es de aproximadamente 4 a 5 x 100,000, con mayor incidencia en la población negra, y la edad promedio al diagnóstico es de 65 años (solo 3 % de los casos son menores de 40). En los últimos años hay un aumento de los casos, lo cual parece relacionado con el diagnostico mas precoz.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de esta enfermedad
- Determinar la extensión (estadio) en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr una sobrevida prolongada.

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación histológica por el departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital.

- Determinación del estadio.
- Definición y aplicación de la terapéutica
- Reevaluación al completar el tratamiento y definición de la conducta
- Evaluación periódica

Aspectos clínicos

- Más de 70 % de los casos presenta dolores óseos, sobre todo localizado en la espalda y el tórax. El dolor es provocado por los movimientos y generalmente no se presenta de noche mientras el paciente duerme. Esto es un dato que puede ayudar al diagnóstico diferencial con una metástasis ósea.

- La estatura del paciente puede reducirse en varios centímetros como consecuencia de aplastamiento vertebrales.

- Puede haber síntomas relacionados con la presencia de anemia, infecciones, insuficiencia renal e hipercalcemia.

- La palidez es el signo mas frecuente al examen físico. Son raras la hepatomegalia y la esplenomegalia. Pueden presentarse manifestaciones hemorragíparas y ocasionalmente pueden aparecer plasmocitomas extramedulares.

Aspectos paraclínicos

- En mas de 70 % de los casos se presenta una anemia normocítica normocrómica.

- El 98 % de los casos tiene una paraproteína sérica o urinaria al momento del diagnóstico

- La electroforesis de proteínas muestra un pico monoclonal en 80 % de los pacientes, hipogammaglobulinemia en aproximadamente 10 % y es de apariencia normal en el resto.

- La inmunoelectroforesis en el suero evidencia una paraproteína IgG en 53 %, IgA en 20 %, cadenas ligeras solamente en 17 %, IgD en 2 % y una gammapatía biclonal en 1 %., y 7 % no tiene paraproteína sérica.

- Los estudios en orina evidencian una paraproteína en 75 % de los pacientes.

- El estudio de cadenas ligeras muestra una relación kappa/lambda de 2:1
- En el medulograma y la biopsia de médula las células plasmáticas pueden representar desde 10 % hasta 100 % de las células nucleadas.
- Los estudios radiológicos del esqueleto evidencian lesiones en mas del 80 % de los casos que pueden ser las características lesione osteolíticas en sacabocados, osteoporosis y fracturas. Los huesos mas afectados son las vértebras, el cráneo, la jaula torácica, la pelvis y la región proximal del fémur y el húmero.
- La hipercalcemia y el aumento de la creatinina pueden detectarse en 20 % de los casos al diagnóstico.

Criterios diagnósticos

- Los criterios mínimos para el diagnóstico de MM son:
  - ¾ Mas de 10 % de células plasmáticas en la médula ósea.
  - ¾ Presencia de una paraproteína en el suero (generalmente mayor de 3 g/dL)
  - ¾ Presencia de una paraproteína urinaria
  - ¾ Lesiones osteolíticas

  Se requiere el criterio 1 y al menos uno de los otros tres
- Estos datos no deben estar relacionados con: carcinoma metastásico, conectivopatia, linfomas o infección crónica.
- Debe hacerse el diagnóstico diferencial con la gammapatía monoclonal de causa desconocida y con el mieloma latente

Estadios

Clasificación de Durie y Salmon

Estadio	Criterio	Masa de células mielomatosas

I	Hemoglobina > 10 g/dL	<0.6 x 10^{12} células/m^2 (bajo)
	IgG < 5 gm/dL	
	IgA < 3 gm/dL	
	Calcio normal	
	Proteína M en orina < 4 g/24 horas	
	Ninguna o una lesión osteolitica	
II	Criterios intermedios entre I y II	0.6-1.2x10^{12} células/m^2 (intermedio)
III	Hemoglobina < 8.5 g/dL	>1.2 x 10^{12} células/m^2 (alto)
	IgG > 7 g/dL	
	IgA > 5 g/dL	
	Calcio sérico > 12 mg/dL	
	Proteína M en orina > 12 g/24 horas	
	Múltiples lesiones osteolíticas	
Subclasif-cación		
A	Creatinina < 2 mg/L	
B	Creatinina ≥ 2 mg/dL	

Estudios al diagnóstico

- Interrogatorio
- Examen físico
- Imagenología:
  - ¾ Radiografía de survey óseo (cráneo, columna, pelvis y áreas de dolor)
  - ¾ Ultrasonido de abdomen
- Estudios hematológicos
  - ¾ Hemograma, eritrosedimentación, medulograma, biopsia de médula ósea, coagulograma, función plaquetaria.
- Química sanguínea
  - ¾ Glicemia, creatinina, uratos, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, calcio, fósforo, TGP, TGO, FAS, LDH, GGT, electroforesis de proteínas
- Estudios serológicos: VDRL, VIH, VHB, VHC, HTLV-I
- Inmunoelectroforesis y cadenas ligeras en suero
- Cuantificación de inmunoglobulinas
- Cituria, proteinuria de 24 horas
- Otros estudios

¾ Prueba de Coombs
¾ Grupo sanguíneo
¾ Proteína C reactiva
¾ β-2 microglobulina

Tratamiento

En el momento actual las opciones terapéuticas para los pacientes con MM sintomáticos van desde pulsos de dexametasona, con o sin talidomida, la quimioterapia convencional y las altas dosis de quimioterapia con trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

La decisión del tratamiento depende de la edad, el estado general del paciente y de la opinión o preferencia del paciente. Las 5 estrategias actuales en la terapéutica del MM son las siguientes:

- Altas dosis de corticosteroides (dexametasona o metilprednisolona)
- Talidomida (sola o combinada con altas dosis de dexametasona)
- Quimioterapia convencional: VAD, melfalan/prednisona, ciclofosfamida-prednisona, VMCP, MOAP,
- TCH, autólogo o alogénico, de células progenitoras de sangre periférica
- Inhibidores del proteosoma (bortezomid)

Recomendaciones

- Si el paciente es menor de 60 años y existe la posibilidad del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica es recomendable tratamientos de inducción que no contengan agentes alquilantes como el esquema VAD.
- Si el paciente es menor de 50 años debe valorarse la posibilidad del trasplante alogénico y realizarse estudio HLA.
- En los pacientes mayores de 60 años y los pacientes que no tengan criterios para el TCH autólogo, el esquema recomendado es el de melfalan-prednisona. Esto no es estricto y depende del estado del enfermo.
- Los pacientes con daño renal deben ser tratados con VAD, altas dosis de dexametasona o dexametasona-talidomida.
- El tratamiento de inducción se mantendrá como mínimo 6 meses, hasta obtener una respuesta terapéutica catalogada como favorable.

- Durante el tratamiento de inducción se hará estudio de electroforesis de proteínas y química sanguínea cada dos meses

Altas dosis de corticosteroides

- Dexametasona a la dosis de 40 mg/día por v/o, x 4 días consecutivo, en un esquema similar al VAD. Se reporta 60-70 % de respuestas. Dentro de las ventajas que se le señalan están la administración fácil, ausencia de toxicidad hematológica, utilizable en pacientes viejos o aquellos con estado general malo, eliminación de los alquilantes.

- Es recomendada en los pacientes que tienen contraindicación para la quimioterapia citotóxica, tienen una pancitopenia severa o que requieran una radioterapia extensa. Es útil como terapia inicial en pacientes con que se presentan con daño renal.

- Pulsos de metilprednisolona: 2 g 3 veces/semana durante cuatro semanas como mínimo. Se reportan menos toxicidad que la dexametasona.

Talidomida

Ha mostrado efecto en pacientes al debut y en recaída. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero se considera que en el mismo interviene una actividad anti-angiogénica, la interferencia con las moléculas de adhesión y la liberación de citocinas.

- Se administra por vía oral diariamente (dosis habitual 5 0-200 mg/día).
- Ha sido combinada con las altas dosis de dexametasona y se ha reportado 70-80 % de respuestas. Dosis: talidomida 50-200 mg /día, dexametasona 40 mg/día/ppr v/o, días 1-4 (o 1-4, 9 – 12, 17-20) cada 28 días.

- Se evalúa su combinación con quimioterapia convencional. Hay estudios que utilizan un esquema MPT (melfalan 4 mg/m^2 por v/o, x 7 días x mes; prednisona 40 mg/m^2 por v/o x 7 días x mes; talidomida 100 mg/día, por v/o, y reporta resultados similares al TCH autólogo.

- Los efectos tóxicos fundamentales son: sedación, constipación, neuropatía periférica y trombosis venosa profunda. No tiene o es mínima la toxicidad hematológica

Quimioterapia convencional

La quimioterapia convencional del MM utilizando agentes alquilantes prolonga la sobrevida entre 26 y 46 meses, observándose una respuesta en 60 % de los casos, variando la respuesta de acuerdo al estadio. Sin embargo, en la actualidad

muchos pacientes comienzan con esquemas no-alquilantes con el objetivo de eliminar la exposición inicial a estas drogas, previos al TCH en el cual se utilizaran altas dosis de las mismas. El esquema VAD es efectivo en 60-80 % de los casos y es el esquema no-alquilante de elección en pacientes candidatos a TCH, pacientes con daño renal y pacientes en los que se requiera una respuesta rápida.

Esquemas de quimioterapia

- **Melfalan-prednisona**
  - ¾ Dosis: -Melfalan 0.25 mg/kg/día x 4 días
    -Prednisona: 40 mg/m^2/día x 7 días
  - ¾ Frecuencia: cada 6 semanas
  - ¾ Los alimentos interfieren la absorción del melfalan por lo que debe tomarse 30-60 minutos antes de las comidas.
  - ¾ En los primeros ciclos debe hacerse conteo de plaquetas y leucocitos a mitad del ciclo (tercera semana) para evaluar si hay respuesta al melfalan (leucopenia y trombopenia ligera) e incrementar la dosis en la sexta semana en caso de no producirse. No debe administrase el melfalan si el conteo de leucocitos es menor de 2000 x 10^9/L o el de neutrófilos menor de 1,000 x10^9/L o el de plaquetas menor de 100,000 x 10^9/L
- En pacientes con insuficiencia renal (creatinina > 177 µMol/L) la dosis inicial de melfalan debe ser reducida en 25 % para prevenir una mielotoxicidad severa. Si esto no ocurre, la dosis se incrementa en los próximos ciclos.
- El tratamiento debe continuarse hasta que se alcance la fase de plateau (niveles de paraproteína estables durante tres meses seguidos).

Ciclofosfamida-prednisona

- Dosis: -Ciclofosfamida 1 g/m^2/día, 1 dosis, i.v o 250 mg/m^2/día/días 1- 4 v/o
  -Prednisona 40 mg/m^2/día/ días 1 - 7
- Frecuencia: cada 3-4 semanas
- Observaciones: este tratamiento seria el de elección en los pacientes con leucopenia y trombocitopenia al debut. Es recomendable que la ciclofosfamida oral se tome en dosis única en el desayuno. Debe utilizarse con precaución en casos con daño renal

VMCP

- Dosis: -Vincristina 1 mg/m^2/IV/ día 1

- -Melfalan 6 mg/m^2/por v/o, días 1 - 4
- -Ciclofosfamida 125 mg/m^2/por v/o, días 1 - 4
- -Prednisona 60 mg/m^2/por v/o días 1 - 4

- Frecuencia: cada 3 - 4 semanas

VAD infusional

- Dosis: -Vincristina 0.4 mg/día /IC, días 1 - 4
  - -Adriamicina 9 mg/m^2/día /IC, días 1 - 4
  - -Dexametasona 40 mg/día/IV o por v/o, días 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20
- Frecuencia: cada 4 semanas.
- La dexametasona puede utilizarse a la dosis de 20 mg/m^2/día

VAD variante 1 (en bolo)

- Dosis: -Vincristina 0.4 mg/día / IV, días 1 - 4
  -Adriamicina 9 mg/m^2/día /IV, días 1 - 4
  -Dexametasona 40 mg/día/IV o por v/o, días 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20
- Frecuencia: cada 4 semanas
- La dexametasona puede utilizarse a la dosis de 20 mg/m^2/día

VAD variante 2

- Dosis: -Vincristina 2 mg/ IV, día 1
  - -Adriamicina 40 mg/m^2/IV, día 1
  - -Dexametasona 40 mg/día/IV o por v/o, días 1 – 4
- Frecuencia: cada 4 semanas
- La dexametasona puede utilizarse a la dosis de 20 mg/m^2/día

DAV (variante 3)

- Dosis: -Vincristina 1 mg/ IV, día 1
  -Adriamicina 50 mg/m^2 /IV, día 1
  -Dexametasona 40 mg/día/IV o por v/o, días 1 – 4
- Frecuencia: cada 4 semanas
- La dexametasona puede utilizarse a la dosis de 20 mg/m^2/día

Evaluación de la respuesta

Se consideraran los siguientes criterios como respuesta favorable:

- Reducción de 50 % o más de la concentración inicial de la proteína monoclonal en el suero o en la orina (en caso de no estar presente en suero).

- En los casos de mieloma no secretor se considerará la reducción de 50 % de la infiltración medular inicial.

- Mejoría de la sintomatología clínica.
- Hemoglobina estable sin necesidad de transfusión.

  Deben estar todos los criterios presentes, de lo contrario se evaluará como respuesta no favorable

Terapéutica de mantenimiento posterior al tratamiento convencional

- Se utilizará tratamiento con Interferón alfa-2b recombinante al alcanzar los criterios de respuesta favorable a la quimioterapia de inducción. Puede asociarse a esteroides.

- El Interferón alfa-2b no se utilizará en combinación con la terapéutica inicial.

- Antes de iniciar el mantenimiento se realizará una evaluación paraclínica idéntica al diagnóstico.

- Durante el tratamiento se realizaran las siguientes investigaciones:
  - ¾ Mensual: hemograma completo y prueba de Coombs sí reticulocitosis
  - ¾ Trimestral: eritrosedimentación, creatinina, calcio, proteínas totales, electroforesis proteínas, proteína de Bence-Jones, anticuerpos anti-IFN.

  - ¾ Semestral: medulograma y biopsia de médula

- Dosis de Interferón alfa-2b: 3×10^6 U/ SC tres veces por semana
- Duración del tratamiento: 2 años o cuando se presente una recaída o cuando se detecten anticuerpos anti-interferón. Si a los dos años la respuesta es favorable , se continuará indefinidamente

Trasplante de células hematopoyéticas

TCH autólogo

- El TCH autólogo simple está indicado en pacientes menores de 60 años, en primera remisión, sin enfermedades asociadas. El daño renal no es contraindicación absoluta del TCH.

- El TCH autólogo doble puede ser realizado en los pacientes que no obtengan remisión completa después del primer trasplante.

- La sangre periférica es la fuente de CH preferida, con un mínimo de células CD34+ de $2x10^6$/kg.

- El melfalán no debe ser utilizado en los pacientes candidatos a TCH.
- Las altas dosis de melfalán (200 mg/m^2) es el tratamiento de acondicionamiento recomendado para los pacientes con una función renal normal. La dosis de 140-100 mg/m^2 son recomendadas para los pacientes con daño renal.

- No está definido el valor de utilizar algún tratamiento de consolidación post-TCH. Algunos grupos recomiendan el IFN-α (solo o asociado a esteroides).

- La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) es 5 %, la mediana sobrevida es alrededor de 3 y 5 años y la mediana de duración de la respuesta es de 24-36 meses. No se alcanza un plateau en la sobrevida libre de progresión.

TCH alogénico

- Menos de 10 % de los pacientes con MM tienen un donante y una edad menor de 55 años para recibir un TCH alogénico.

- Está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes < de 50 años con un hermano HLA idéntico y que han tenido una respuesta objetiva al tratamiento inicial o en recaída quimiosensible. Cuando hay un donante singénico el TCH puede ofrecerse a pacientes < de 60 años como terapia de primera línea.

- Se han utilizado diferentes regímenes acondicionantes (ICT + Cfm, Bu + Cfm) sin evidenciarse una superioridad de alguno.

- Los resultados del acondicionamiento no-mieloablativo ha sido evaluado y se reporta una menor MRT que con el mieloablativo. Sin embargo, los beneficios definitivos a largo plazo del TCH no-mieloablativo no se conocen aún. El TCH no-mieloablativo ha sido empleado como consolidación posterior al TCH autólogo. Esta estrategia se considera todavía como experimental.

- La mortalidad relacionada con el proceder es alta (40-50 %), inclusive con el no-mieloablativo (20 %).
- La sangre periférica es la fuente de CH preferida por muchos autores, pero no está bien definido.
- No está indicado de utilizar algún tratamiento de consolidación post-TCH.
- La sobrevida global a los 5 años post-TCH es de 45-50 % y la sobrevida libre de progresión es 34 % a los 6 años.

Bortezomib

El proteasoma es un sistema intracelular esencial que degrada muchas proteínas reguladoras del ciclo celular, la apoptosis, la transcripción, la adhesión celular, la angiogénesis, y la presentación de antígenos. Un inhibidor del proteasoma, el bortezomid, capaz de inducir la apoptosis, inhibe in vitro el crecimiento y sobrepasa la resistencia a drogas en células humanas mielomatosas, y ha mostrado una actividad significativa en diversas neoplasias hematológicas refractarias. Se ha reportado una respuesta de 30-50 % en pacientes con MM refractario. El uso del bortezomid solo, o en combinación con otras drogas, como tratamiento de primera línea en el MM es objeto de una investigación activa.

Recaída

Casi todos los pacientes con MM que responden al tratamiento, recaen. Si la recaída ocurre más de 6 meses después de alcanzarse la fase de plateau, se puede reinstituir la terapia inicial. Sin embargo, con esta la respuesta generalmente es inferior que al inicio y si se obtiene, es de corta duración. Las terapéuticas de rescate están indicadas tanto en la recaída como en la enfermedad refractaria o progresiva primaria

Criterios de recaída

La presencia de uno de los siguientes:

- Aumento de la concentración de la proteína monoclonal en suero (o en la orina en caso de no existir en suero) ≥ 25 % del nadir alcanzado.
- Aparición de sintomatología clínica relacionado con el mieloma: dolores óseos, fracturas, requerimientos transfusionales, hipercalcemia, etc.

Tratamiento del mieloma en recaída o resistente

- Recaída posterior a un TCH antólogo: s e le puede ofrecer otro segundo TCH si hay suficientes células CD34+ disponibles (la mortalidad se

incrementa en 10%) o un TCH alogénico si tiene un donante HLA idéntico. Si no es posible el segundo TCH, ofrecer una terapéutica de rescate, preferiblemente dexametasona/talidomida con o sin quimioterapia.

- Recaída posterior a TCH alogénico. Infusión de Linfocitos del donante.
- Recaída, progresión o resistencia a la quimioterapia primaria.
  - ¾ Pacientes que recibieron melfalán-prednisona: VAD infusional
  - ¾ Pacientes que recibieron VAD: talidomida u otro esquema de rescate
  - ¾ Pacientes que han recibido varios esquemas de poliqiuimioterapia: talidomida o bortezomid.
  - ¾ Metilprednisolona: 2 g/IV/ tres veces a la semana durante 4 semanas
Si hay respuesta continuar con 1 g/IV semanal
  - ¾ Ciclofosfamida-prednisona: se puede aplicar a pacientes resistentes al melfalan a la siguiente dosis:
    - Ciclofosfamida 200 mg /m^2 por v/o, semanal
    - Prednisona 50 mg por v/o cada dos días

¾ Talidomida (200-600 mg/día) con o sin dexametasona (20 mg/m^2/día días 1-5 , cada 4 semanas)

¾ CAP: -CCnU 40 mg por v/o, día 1
-Adriamicina 30 mg/IV, día 1
-Prednisona 100 mg por v/o, días 1 - 5

¾ VAMP-Vincristina y adriamicina igual al VAD
-Metilprednisolona 1 g/IV o por v/o, días 1 – 5

¾ VBAP -Vincristina 2 mg/IV, día 1
-BCNU: 30 mg/IV, día 1
-Adriamicina: 30 mg/IV, día 1
-Prednisona 100 mg por v/o, días 1 – 5
(cada 4-6 semanas)

¾ Esquema ESHAP

Otras medidas terapéuticas

Cuidados generales

- Ingestión de al menos 3 litros de líquidos diariamente para la prevención de la insuficiencia renal

- Mantener la actividad física (caminar) pues el encamamiento incrementa la desmineralización ósea

- Como profilaxis de las infecciones en los tres primeros meses de iniciado el tratamiento se recomienda el sulfaprim (2 tabletas cada 12 horas/tres veces por semana) o la gammaglobulina IV (500 mg/kg/mensual)

Tratamiento de la anemia

- La anemia está presente en dos tercios de los pacientes en el momento de presentación y es mas frecuente en casos en recaída o progresión. La anemia ligera es frecuente durante el tratamiento, durante la quimioterapia. La transfusión de glóbulos debe ser indicada con precaución en pacientes con altos niveles de paraproteina debido al riesgo de exacerbar la hiperviscocidad.

- Tradicionalmente la anemia sintomática ha sido manejada con transfusiones. En los últimos años hay evidencias crecientes de la eficacia de la eritropoyetina recombinante (EPOr) en el tratamiento de la anemia relacionada con la quimioterapia, en pacientes con MM y otros tumores.

- Dosis: hasta 150 U/kg, aunque puede usarse una dosis menor; por ejemplo, 10,000 Ud 2 ó 3 veces x semana.

- En casos que no mejore la anemia con la EPOr deben emplearse transfusiones de glóbulos a criterio del médico.

Radioterapia

- La radioterapia paliativa a la dosis de 20-30 Gy debe estar limitada a pacientes con dolor bien localizado, que no responde a la quimioterapia.

- No está indicada en pacientes con enfermedad sistémica.
- Es recomendable, dado el efecto aditivo sobre la mielosupresión de la quimioterapia y la radioterapia, que esta última finalice tres semanas antes de comenzar la quimioterapia.

Bifosfonatos

- Se recomienda un tratamiento a largo plazo con bifosfonatos para todos los pacientes con MM que requieran tratamiento para la enfermedad, independiente de si tienen lesiones óseas evidentes o no.

- Son equivalentes el clodronato oral (1600 mg/día o una dosis equivalente de acuerdo a la formulación) y el pamidronato IV (90 mg/mensual). El zoledronato (4 mg/mensual) es equivalente en eficacia al pamidronato.

Tratamiento de la hipercalcemia

- Hidratación con solución salina (excepto que exista una contraindicación), como mínimo 2000 mL/24 horas.

- Furosemida a dosis intermedias; por ejemplo, 40 mg cada 6-8 horas; después que esté corregida la deshidratación. Los pacientes refractarios pueden ser tratados con dosis altas de furosemida (80 mg cada 2 horas) pero bajo un estricto control médico.

- Corticosteroides: puede utilizarse prednisona (40-60 mg/m^2/día por v/o) o dexametasona (6-9 mg/m^2/día IV) o metilprednisolona (30-50 mg/m^2/día por vía IV). Los esteroides deben reducirse y suspenderse lo antes posible.
- Iniciar lo antes posible la quimioterapia específica.
- Si las cuatro medidas anteriores fallan debe valorarse el uso de bifosfonatos, mitramicina o calcitonina

Insuficiencia renal

- Mantener siempre una ingestión de líquidos adecuados
- Evitar algunos estudios radiológicos como la pielografia IV y el colon por enema.

- Utilizar alopurinol(300 mg/día) si existe hiperuricemia
- En caso de insuficiencia renal aguda recurrir a la hemodiálisis o diálisis peritoneal

Síndrome de hiperviscocidad

- Plasmaféresis
- Iniciar lo antes posible la quimioterapia específica

compresión medular

- Radioterapia a la dosis de 30 Gy
- Dexametasona 6-9 mg/m^2/día, vía IV.
- En casos seleccionados debe valorarse el paciente (precozmente) con los servicios de ortopedia y neurología para determinar si tiene indicación quirúrgica (corpectomia con fijación)

Coordinaciones con otros servicios

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad el estadio y la decisión del tratamiento.

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatias malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital. La radioterapia se le aplicará en el departamento de medicina nuclear

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

- Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

- Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr un sobrevida global mayor de 5 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informa-

rá detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografía

1. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of non-myeloablative allogeneic transplantation in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002;20: 1295-03

2. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al Treatment of multiple myeloma. Blood, 2004; 103: 20-32.

3. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. Semin Oncol. 2002;28: 577-582.

4. Berenson JR, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. Blood. 2002; 99: 3163-3168.

5. Child J, Morgan G, Davies F, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003; 348: 1875-1883.

6. Kyle RA, Rajkumar. Multiple Myeloma N Engl J Med 2004; 351:1860-73.

7. Ludwig FE. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomised trials among 3948 patients. Ann Oncol. 2000;11: 1427-1436.

8. Ma M, Yang H, Parker K, et al. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents. Clin Cancer Res. 2003;9: 1136-1144.

9. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz M, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. J Clin Oncol. 2002;21: 4319-4323.

10. Sánchez M, Carnot J, Fleites E , et al. Tratamiento quirúrgico de las lesiones de la columna vertebral en pacientes con mieloma múltiple. Rev Cubana Med 2003;42(4).